

# Best Available Copy

Publication number: DE19651551

Publication date: 1998-06-18

Inventor: WALTER KERSTEN DR (DE); PROFITLICH THOMAS DR (DE)

Applicant: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Classification:

- international: A61K9/16; A61K9/20; A61K9/26; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K9/54; A61K31/485; A61P1/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/26; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K31/485; A61P1/00; (IPC1-7): A61K31/485; A61K9/20

- european: A61K9/48A; A61K9/50H6B; A61K9/50H6F2B; A61K9/50M; A61K31/485

Application number: DE19961051551 19961211

Priority number(s): DE19961051551 19961211

View INPADOC patent family

Also published as:

WO9825613 (A3)

WO9825613 (A2)

EP0938316 (A3)

EP0938316 (A2)

US6419959 (B1)

more >>

Abstract of DE19651551

A pharmaceutical composition for oral administration contains naloxone-, N-methylnaloxone- and/or N-methylnaltrexone-containing particles which release the active substance depending on the ambient pH. This ensures the liberation of the active substance over the whole gastrointestinal tract. The side effects caused by the use of analgesic opioids, such as constipation, are thus eliminated without reducing the analgesic effect.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 51 551 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/485**  
A 61 K 9/20

⑲ Aktenzeichen: 196 51 551.3  
⑳ Anmeldetag: 11. 12. 96  
㉑ Offenlegungstag: 18. 6. 98

**DE 196 51 551 A 1**

⑦① Anmelder:  
Klinge Pharma GmbH, 81673 München, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑦② Erfinder:  
Walter, Kersten, Dr., 81549 München, DE; Profitlich,  
Thomas, Dr., 81929 München, DE  
  
⑤⑤ Entgegenhaltungen:  
DE 43 25 465 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Opioidantagonisthaltige galenische Formulierung

⑤⑦ Die pharmazeutische Zusammensetzung mit oraler Verabreichbarkeit enthält Naloxon-, N-Methylnaloxon- und/oder N-Methylnaltrexonhaltige Partikel, die den Wirkstoff in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH freisetzen, wodurch eine Freisetzung des Wirkstoffs über den gesamten Magen-Darm-Trakt gewährleistet wird. Hierdurch werden die beim Einsatz von Opioidanalgetika auftretenden Nebenwirkungen, wie Obstipation, ohne Minderung der analgetischen Wirkung aufgehoben.

**DE 196 51 551 A 1**

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue galenische Formulierungen mit opioidantagonistischer Aktivität und deren Verwendung bei der opioidinduzierten Obstipation. Insbesondere betrifft die Erfindung Pellet-, Granulat- oder Microtablettenformulierungen, die die Wirkstoffe Naloxon, N-Methylnaloxon oder N-Methylnaltrexon als Wirkstoffe mit opioidantagonistischer Aktivität enthalten.

Bei der Anwendung von stark wirksamen Analgetika vom Morphintyp stellt die durch Medikation auftretende Obstipation ein großes Problem dar. Sie gilt als eine der häufigsten Nebenwirkungen und ist besonders in der Dauertherapie eine unerwünschte Begleiterscheinung. Bei etwa 85% der Patienten, denen Morphin gegeben wird, tritt dieses Problem während der Behandlung auf. Im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen, die durch z. B. Morphin hervorgerufen werden, handelt es sich um eine chronische Erscheinung, die im Laufe der Behandlung nicht an Intensität verliert [Saller R., Hellenbrecht D. "Schmerzen-Therapie in Praxis und Klinik", 1. Auflage (1991), Marseille Verlag, München). Die lähmende Wirkung von Opioiden auf die Darmmotilität ist schon lange bekannt und wird z. B. im Falle von Durchfallerkrankungen auch therapeutisch genutzt [Manara L., Bianchetti A. "The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 25, 249-273 (1985)]. Der Wirkungsmechanismus der Opiode auf die Darmmotilität ist zwar noch nicht vollständig aufgeklärt, wird aber im Zusammenhang mit der Bindung des Opioids an Opioidrezeptoren im Darm gesehen. Diese Opioidrezeptoren sind außer im Gehirn vor allem auch im Gastrointestinaltrakt in großer Dichte zu finden [Manara L., Bianchetti A. "The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 25, 249-273 (1985)].

In einer Reihe pharmakologischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Opiode (als Modellschmerzmittel) eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes haben, und so der Muskeltonus in den Darmsegmenten zunimmt. Die Steigerung des segmentalen Tonus führt bei gleichzeitiger Abnahme der propulsiven Motilität des Darmes zu einer signifikanten Verlängerung der gastrointestinalen Passagezeit [Cameron J.C. "Constipation related to narcotic therapy", Cancer Nurs. 15, 372-377 (1992)].

Ziel einer Therapie ist es, diese periphere Nebenwirkung des Morphins und verwandter Stoffe aufzuheben, da die opioidinduzierte Obstipation sehr schmerzhaft sein kann und schließlich den Behandlungserfolg gefährdet [Glare P., Lickiss J.N. "Unrecognized constipation in patients with advanced cancer: a recipe for therapeutic disaster", J. Pain Symptom Manage. 7, 369-371 (1992)]. Mit den üblichen Abführ- und Quellmitteln kann etwas mehr als die Hälfte der Patienten, die unter dieser Nebenwirkung leiden, ausreichend versorgt werden. Für den Rest der Patienten fehlen noch zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten.

Da bei der opioidinduzierten Obstipation davon ausgegangen wird, daß die eigentliche Wirkung direkt und lokal über den gesamten Darm durch die Besetzung der Opioidrezeptoren abläuft, sollte dieser Effekt durch die Anwendung von Opioidantagonisten aufgehoben werden können. Die Verwendung von Opioidantagonisten ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn sich die antagonistische Wirkung auf den Darm beschränkt und nicht die zentrale schmerzstillende Wirkung aufgehoben wird. Deshalb kommen nur wenige Opioidantagonisten wie z. B. Naloxon, N-Methylnaloxon oder N-Methylnaltrexon in Frage, die unter bestimmten Voraussetzungen peripher und nicht im ZNS wirken.

Naloxon ist ein reiner Opioidantagonist, der üblicherweise als Antidot im Vergiftungsfall mit Opioiden intravenös appliziert wird. Nach oraler Gabe wird Naloxon rasch und vollständig resorbiert. Da die Substanz einem sehr ausgeprägten First-Pass-Metabolismus unterliegt, sind nur geringe Mengen der unveränderten Substanz systemisch verfügbar. Der überwiegende Teil der applizierten Substanz liegt im Blut in Form der nicht oder nur schwach wirksamen Metaboliten Naloxon-3-Glukuronid,  $\beta$ -Naloxol-3-Glukuronid und  $\beta$ -Naloxol vor [Vollmer K.O. "Pharmakokinetische Grundlagen des Valoron-N-Prinzips", Fortsch. Med. 106, 593-596 (1988)]. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Eigenschaft ist Naloxon in geeigneter Dosis ein idealer Kandidat zur Behebung der opioidinduzierten Obstipation: im Darm liegt es als aktive Substanz vor und kann so die lähmende Wirkung des Opioids auf den Gastrointestinaltrakt aufheben, nach der Resorption wird es bei der ersten Leberpassage stark verstoffwechselt und unwirksam. Somit wird die schmerzstillende Wirkung der Opiode nicht beeinflusst.

In verschiedenen kleinen klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß durch die orale Gabe von Naloxon die Opioidobstipation teilweise aufgehoben werden konnte: Basilisco et al. untersuchten in 2 Studien an gesunden Probanden den Einfluß von Loperamid, einem bei Durchfallerkrankungen eingesetzten peripher wirkenden Opioid, auf die gastrointestinale Passagezeit. Sie zeigten, daß Naloxon intravenös appliziert (40  $\mu$ g/kg/Std. in 3 Std.) [Basilisco G., Bozzani A., Camboni G., Recchia M., Quatrini M., Conte D., Penagini R., Bianchi P.A. "Effect of loperamide and naloxone on mouth-to-caecum transit time evaluated by lactulose hydrogen breath test", Gut 26, 700-703 (1985)] und auch nach oraler Gabe von relativ hohen Dosen von 16 bzw. 32 mg die obstipierende Wirkung von Loperamid aufheben konnte [Basilisco G., Camboni G., Bozzani A., Paravicini M., Bianchi P.A. "Oral naloxone antagonizes loperamide-induced delay of oro-cecal transit", Dig. Dis. Sci. 32, 829-832 (1987)].

Culpepper-Morgan et al. berichten von einer Pilotstudie, in der 3 Patienten mit opioidinduzierter Obstipation mit oral appliziertem Naloxon behandelt wurden. Zwei der drei Patienten sprachen nach Dosen bis zu 16 mg auf die Behandlung an (Aufhebung der Obstipation). Bei dem weiteren Patienten konnte auch durch eine Dosissteigerung bis zu 24 mg Naloxon (innerhalb von 3 Stunden) die Obstipation nicht aufgehoben werden. Plasmaspiegelbestimmungen zeigten, daß dosisabhängig maximale Naloxonkonzentrationen bis zu 7,9 ng/ml gemessen wurden. Der Non-Responder zeigte bei einer Dosis ab 14 mg deutliche Entzugssymptome, die auf eine Antagonisierung der zentralen Opioidwirkung hinweisen [Culpepper-Morgan J.A., Inturrisi C.E., Portenoy R.K., Foley K., Houde R.W., Marsh F., Kreek M.J. "Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: A pilot study", Clin. Pharmacol. Ther. 52, 90-95 (1992)].

Sykes berichtet von einer Studie mit 12 Patienten, denen orales Naloxon in unterschiedlichen Dosen verabreicht wurde. Die Naloxondosis orientierte sich an der täglichen Opioiddosis. Naloxon wurde in Dosen 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 20% und 40%, bezogen auf die Opioiddosis, gegeben. Bis zur 10% Naloxondosis war kein Effekt feststellbar. Erst im sehr hohen Dosisbereich (20% bis 40%) wird eine Aufhebung der Obstipation berichtet. Die absoluten Naloxondosen, die verabreicht wurden, konnten bis zu 72 mg Naloxon betragen [Sykes N.P. "Oral naloxone in opioid-associated constipation", The Lancet 337, 1475 (1991)].

Robinson et al. berichten von einer Studie an 12 Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, in der ebenfalls Naloxon oral verabreicht wurde. Die maximal verabreichte Dosis war

12 mg Naloxon. Bei keinem der behandelten Patienten war ein Effekt auf die gastrointestinale Motilität oder Entzugerscheinungen feststellbar [Robinson B.A., Johansson L., Shaw J. "Oral naloxone in opioid-associated constipation", *The Lancet* 338, 581-582 (1991)].

Bei den zitierten Studien fällt auf, daß die Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfallen, und Naloxon vor allem dann wirkt, wenn es in hohen Dosen appliziert wird. In diesem Dosisbereich treten bei vereinzelt Patienten auch schon Entzugssymptome auf. Bei üblichen, einfachen Formulierungen (z. B. Kapseln oder Tropfen) wird der Wirkstoff schnell und nicht modifiziert freigesetzt. Bei Einsatz dieser einfachen Formulierungen wird Naloxon rasch und vollständig im oberen Teil des Gastrointestinaltraktes resorbiert. Durch die resultierenden, relativ hohen Blutkonzentrationen kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Therapeutische Anwendungen derartiger Naloxon-Formulierungen sind z. B. in EP 0 103 636 A1 und EP 0 352 361 A1 beschrieben.

Da die Lähmung aber den ganzen Gastrointestinaltrakt und nicht nur Duodenum und obere Teile des Dünndarms betrifft, kann das Problem der opioidinduzierten Obstipation mit einer derartigen Formulierung (z. B. Tropfen) nicht gelöst werden.

DE 43 25 465 A1 schlägt ein Kombinationspräparat aus einem Opioid und einem Opioidantagonisten für die orale Verabreichung vor, wobei das Opioid retardiert, der Opioidantagonist dagegen schnell, d. h. mit geringer oder keiner Retardierung freigesetzt wird. Bezogen auf den Naloxonanteil entspricht dieses Präparat einer nicht modifiziert schnellfreisetzenden Formulierung mit den oben erwähnten Nachteilen. Dieser Weg erhöht nämlich die Gefahr einer unerwünschten systemischen Naloxon-Wirkung, wodurch die schmerzstillende Wirkung des Opioids wieder aufgehoben wird. Daher kann bei Anwendung der Lehre von DE 43 25 465 A1 keine vollständige Beseitigung der Nebenwirkungen erreicht werden bzw. können bei den gewählten Dosisbereichen wieder Entzugssymptome beim Patienten auftreten.

Der Erfindung liegt demnach die Aufgabe zugrunde, eine orale galenische Formulierung mit opioidantagonistischer Aktivität zur Verfügung zu stellen, die aufgrund ihrer pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften in der Lage ist, die opioidinduzierte Obstipation aufzuheben, ohne dabei zu einer nennenswerten systemischen Verfügbarkeit von Naloxon zu führen und so die Opioidwirkung im ZNS zu antagonisieren.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß eine wirkungsvolle Antagonisierung der Opioidwirkung auf die oberen und unteren Teile des Gastrointestinaltraktes unter Vermeidung der systemischen Antagonisierung des Opioiddefekts nur dann geschehen kann, wenn der Wirkstoff über den gesamten Magen-Darm-Trakt modifiziert freigesetzt wird. Die Steuerung der Freisetzung erfolgt dabei ortsspezifisch über den unterschiedlichen Umgebungs-pH in den jeweiligen Magen- bzw. Darm-Abschnitten, wobei es sich nicht um eine Retardierung im Sinne einer verlangsamten Freisetzung handelt. Hier besteht die Gefahr, daß bei einer bereits vorhandenen Obstipation die Darmpassage der Formulierung verlängert und der Wirkstoff vorzeitig in den oberen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes freigesetzt wird, während die unteren Abschnitte nicht versorgt werden.

Die obige Aufgabe wird gelöst durch eine oral verabreichbare, Naloxon, N-Methylnaloxon und/oder N-Methylnaltrexon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung, wobei die Freisetzung des Wirkstoffs über den gesamten Magen-Darm-Trakt dadurch erreicht wird, daß die in der

Zusammensetzung enthaltenen Partikel den Wirkstoff initial und in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH freisetzen. Die folgenden Ausführungen über Naloxon gelten in gleicher Weise für N-Methylnaloxon, N-Methylnaltrexon, pharmazeutisch verträglichen Salzen dieser Verbindungen und Mischungen davon.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den abhängigen Ansprüchen wiedergegeben.

Die erfindungsgemäße Naloxon-Formulierung zeichnet sich durch eine gezielte und kontrollierte Wirkstofffreisetzung möglichst gleichmäßig über den gesamten Gastrointestinaltrakt, d. h. vom Magen bis zum Kolon aus, wobei eine schnelle Wirkstofffreisetzung lokal in einzelnen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes erfolgt. Da die Wirkstofffreisetzung im Gegensatz zu zeitabhängig kontrolliert freisetzenden Systemen nicht durch die verlangsamte Freisetzung, sondern über die variierenden pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt gesteuert wird, führt die opioidinduzierte Obstipation und der damit verbundene verzögerte gastrointestinale Transit der Wirkstoffträger (Pellets o. ä.) nicht zu einer unkontrollierten Freisetzung des Arzneistoffs in Darmabschnitten, in denen nicht freigesetzt werden sollte. Hierdurch ergibt sich bei der erfindungsgemäßen Formulierung der Vorteil, daß eine geringere Einzeldosis eingesetzt werden kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die wirkstoffhaltigen Partikel mit einem in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH löslichen Überzug versehen. Für einen derartigen Überzug können übliche filmbildende Substanzen mit einer in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH unterschiedlichen Löslichkeit verwendet werden. Bevorzugt sind die in der Galenik eingesetzten und bekannten Acrylpolymeren der Eudragit®-Reihe, insbesondere Eudragit® L100-55, Eudragit® L100 und Eudragit® S100 (erhältlich von Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt, Deutschland). Durch entsprechendes Mischen dieser Substanzen bzw. der mit diesen Substanzen überzogenen Wirkstoffpartikel kann gezielt der gewünschte FreisetzungspH eingestellt werden.

Ein weiterer Vorteil ist die mögliche Verringerung der systemischen Belastung und der applizierten Dosis durch das Prinzip des "Drug Targeting". Die erfindungsgemäße Arzneiform als Monopräparat ermöglicht ferner die Anwendung bei der Obstipation durch unterschiedlichste Opioide, sie kann aber auch als Kombinationspräparat mit einem bestimmten Opioid, insbesondere Morphin, oder einer oder mehreren Substanzen vom Morphin-Typ eingesetzt werden. Eine Auswahl solcher Opioide umfaßt z. B. Codein, Dihydrocodein, Hydromorphon, Levomethadon, Oxycodon, Petidin und Propoxyphen und/oder deren Salze. Die Dosierung des Opioids hängt vom Alter, Geschlecht und der Schwere der Erkrankung des Patienten ab, und kann vom behandelnden Arzt aufgrund seiner Fachkenntnisse ohne weiteres eingestellt werden.

Bevorzugte pharmazeutische Arzneiformen enthalten naloxonhaltige Partikel (Pellets, Mikrotabletten oder Granulate) mit unterschiedlichem Lacküberzug. Die Partikel sollten bevorzugt so bemessen sein, daß sie den Pylorus weitgehend unabhängig von der Motilität des Magen-Darm-Traktes passieren. Günstig ist hierfür eine Maximalgröße von ca. 2 mm. Üblicherweise haben die Pellets einen Durchmesser von ca. 1 mm, die beschriebenen Mikrotabletten von ca. 2 mm. Die mittlere Korngröße des Granulats ist kleiner als ca. 1 mm, bevorzugt ca. 300 bis ca. 600 µm. Die Lacke auf den Partikeln unterscheiden sich durch ihre unterschiedliche Löslichkeitscharakteristik. Die Löslichkeit der Lacke und der damit verbundenen Freisetzung des Arzneistoffs hängt vom lokalen pH-Wert des Magen-Darm-Traktes ab. Eine Mischung verschiedener Partikel mit unterschiedlichem

Freisetungsverhalten macht sich die stark variierenden pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt (Magen ca. pH 1,2 Kolon ca. pH 7,0) zunutze.

Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung mindestens zwei Typen von Partikeln, die den Wirkstoff jeweils bei einem unterschiedlichen Umgebungs-pH freisetzen. Da beim Menschen die opioidinduzierte Obstipation zu etwa 50% durch eine verzögerte Magenentleerung entsteht und zu jeweils ca. 25% durch die erlahmte propulsive Peristaltik im Dünn- und Dickdarmbereich [Manara L., Bianchetti A. "The central and peripheral influenced of opioids on gastrointestinal propulsion", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 25, 249-273 (1985)], ist eine Initialfreisetzung von einer gewissen Wirkstoffmenge empfehlenswert, sobald die Formulierung in den Magen gelangt. Zu diesem Zweck kann der erste Typ von Partikeln so ausgebildet sein, daß der Wirkstoff bereits beim Umgebungs-pH des Magens freigesetzt wird. Der zweite Partikeltyp setzt dann den Wirkstoff beim Umgebungs-pH des unteren Darmtraktes, d. h. einem pH von ca. 7,0 frei. In der Praxis kann der erste Typ von Partikeln den Wirkstoff bereits bei Kontakt mit einem wäßrigen Medium pH-unabhängiger Weise freisetzen. Diese Initialfreisetzung kann dadurch erreicht werden, daß der erste Typ von Partikeln mit einem Methylhydroxypropylcellulose und mit gegebenenfalls Polyethylenglykol (z. B. Macrogol® 6000; mittleres Molekulargewicht 6000) als Hilfsstoff enthaltenden Überzug versehen ist, der im wäßrigen Medium unabhängig vom pH-Wert löslich ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt das Verhältnis der Partikel vom ersten Typ zu den Partikeln vom zweiten Typ 1 : 10 bis 10 : 1, besonders bevorzugt ca. 1 : 1. Zusätzlich können weitere Typen von Partikeln enthalten sein, die den Wirkstoff bei einem Umgebungs-pH von ca. 5,5 bis ca. 6,5 freisetzen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung einen ersten Typ von Partikeln, die den Wirkstoff bei Kontakt mit einem wäßrigen Medium pH-unabhängig, und einen zweiten oder mehrere Typen von Partikeln, die den Wirkstoff bei einem Umgebungs-pH von ca. 5,5 bis 7,0 freisetzen.

In der fertigen Arzneiform (z. B. Hartgelatine kapsel) liegt somit eine Mischung von befilmten Partikeln vor, die im Magen, im oberen und unteren Dünndarm und im Kolon den Wirkstoff kontrolliert und modifiziert freisetzt. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann verabreicht werden, um eine bereits bestehende opioidinduzierte Obstipation zu behandeln. Sie kann aber auch vorsorglich gegeben werden, um das Auftreten einer Obstipation bei der Opioidanalgetikabehandlung von vornherein zu verhindern.

#### Beispiele

Die folgenden nicht limitierenden Beispiele geben bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung wieder.

#### Rezepturbeispiele für Naloxon-Pellets

##### Beispiel 1

5 Naloxon Pellets Typ A (pH-unabhängige Freisetzung im oberen gastrointestinalen (GI)-Trakt)

Kern	
Naloxon-HCl	2,00 mg
10 Saccharose	42,00 mg
Maisstärke	12,50 mg
Polyvidone	3,50 mg
Filmüberzug	
15 Methylhydroxypropylcellulose	1,80 mg
Macrogol 6000	0,18 mg
Talkum	<u>2,02 mg</u>
	64,00 mg

##### Beispiel 2

Naloxon Pellets Typ B (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 5,5)

25 Kern	
Naloxon-HCl	2,00 mg
Saccharose	42,00 mg
Maisstärke	12,50 mg
30 Polyvidone	3,50 mg
Filmüberzug	
Eudragit® L 100-55	12,00 mg
Triethylcitrat	1,20 mg
35 Talkum	<u>3,80 mg</u>
	77,00 mg

##### Beispiel 3

40 Naloxon Pellets Typ C (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 6,0)

45 Kern	
Naloxon-HCl	2,00 mg
Saccharose	42,00 mg
Maisstärke	12,50 mg
Polyvidone	3,50 mg
50 Filmüberzug	
Eudragit® L 100	12,00 mg
Triethylcitrat	1,20 mg
Talkum	<u>3,80 mg</u>
	77,00 mg

##### Beispiel 4

60 Naloxon Pellets Typ D (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 6,5)

Kern	
Naloxon-HCl	2,00 mg
Saccharose	42,00 mg
65 Maisstärke	12,50 mg
Polyvidone	3,50 mg
Filmüberzug	

Eudragit® L 100	6,00 mg
Eudragit® S 100	6,00 mg
Triethylcitrat	1,20 mg
Talkum	<u>3,80 mg</u>
	77,00 mg

## Beispiel 5

Naloxon Pellets Typ E (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 7,0)

Kern	
Naloxon-HCl	2,00 mg
Saccharose	42,00 mg
Maisstärke	12,50 mg
Polyvidone	3,50 mg

Filmüberzug	
Eudragit® S 100	12,00 mg
Triethylcitrat	1,20 mg
Talkum	<u>3,80 mg</u>
	77,00 mg

In den Beispielen 1 bis 5 werden die Pelletkerne nach einem bekannten Verfahren (z. B. Extrudierung und anschließende Ausrundung, Aufziehen des Wirkstoffs auf Starterkerne in der Wirbelschicht) hergestellt und anschließend befilmt. Die Abfüllung der Pellets erfolgt in Hartgelatinekapselform.

Die einfachste Pelletkombination enthält die Pellettypen A und E in einem Verhältnis 1 : 10 bzw. 10 : 1, vorzugsweise aber 1 : 1.

Damit der Arzneistoff im Gastrointestinaltrakt gleichmäßiger verteilt wird, können zu der oben erwähnten Mischung die Pellettypen B, C und/oder D gemischt werden. Die Gesamtdosis von Naloxon-HCl in einer Kapsel kann zwischen ca. 1 mg und ca. 30 mg, bevorzugt ca. 1 mg und ca. 10 mg, betragen.

## Rezepturbeispiele für Mikrotabletten

## Beispiel 6

5 Naloxon Mikrotabletten Typ A (pH-unabhängige Freisetzung im oberen GI-Trakt)

Kern (Durchmesser: 2 mm)	
Naloxon-HCl	0,20–0,50 mg
10 Lactose	6,40–6,70 mg
microkristalline Cellulose	2,00 mg
L-HPC	1,00 mg
Magnesiumstearat	0,10 mg
15 Filmüberzug	
Methylhydroxypropylcellulose	0,18 mg
Macrogol 6000	0,018 mg
Talkum	<u>0,202 mg</u>
	10,40 mg

## Beispiel 7

25 Naloxon Mikrotabletten Typ B (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 5,5)

Kern (Durchmesser: 2 mm)	
Naloxon-HCl	0,20–0,50 mg
Lactose	6,40–6,70 mg
30 microkristalline Cellulose	2,00 mg
L-HPC	1,00 mg
Magnesiumstearat	0,10 mg
Filmüberzug	
35 Eudragit® L100-55	0,80 mg
Triethylcitrat	0,08 mg
Talkum	<u>0,12 mg</u>
	11,00 mg

## Beispiel 8

45 Naloxon Mikrotabletten Typ C (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 6,0)

Kern (Durchmesser: 2 mm)	
Naloxon-HCl	0,20–0,50 mg
Lactose	6,40–6,70 mg
microkristalline Cellulose	2,00 mg
50 L-HPC	1,00 mg
Magnesiumstearat	0,10 mg
Filmüberzug	
Eudragit® L100	0,80 mg
55 Triethylcitrat	0,08 mg
Talkum	<u>0,12 mg</u>
	11,00 mg

## Beispiel 9

60 Naloxon Mikrotabletten Typ D (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 6,5)

65 Kern (Durchmesser: 2 mm)	
Naloxon-HCl	0,20–0,50 mg
Lactose	6,40–6,70 mg
microkristalline Cellulose	2,00 mg

L-HPC	1,00 mg
Magnesiumstearat	0,10 mg

Filmüberzug	
Eudragit® L100	0,40 mg
Eudragit® S 100	0,40 mg
Triethylcitrat	0,08 mg
Talkum	<u>0,12 mg</u>
	11,00 mg

## Beispiel 10

Naloxon Mikrotabletten Typ E (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 7,0)

Kern (Durchmesser: 2 mm)	
Naloxon-HCl	0,20-0,50 mg
Lactose	6,40-6,70 mg
microkristalline Cellulose	2,00 mg
L-HPC	1,00 mg
Magnesiumstearat	0,10 mg

Filmüberzug	
Eudragit® S 100	0,80 mg
Triethylcitrat	0,08 mg
Talkum	<u>0,12 mg</u>
	11,00 mg

Für die Beispiele 6 bis 10 werden die Bestandteile des Tablettenkerns (ohne Magnesiumstearat) gesiebt und in einem geeigneten Freifallmischer 15 min. gemischt. Nach Zugabe des Magnesiumstearates wird weitere 10 Minuten gemischt. Die Masse wird anschließend auf einer Tablettenpresse mit Spezialstempel (Durchmesser 2 mm) zu Mikrotabletten gepreßt. Die erhaltenen Mikrotabletten werden in einem geeigneten Gerät befilmt und in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Die einfachste Kombination der Mikrotabletten enthält die Typen A und E in einem Verhältnis 1 : 10 bzw. 10 : 1, vorzugsweise aber 1 : 1.

Damit der Arzneistoff im Gastrointestinaltrakt gleichmäßiger verteilt wird, können zu der oben erwähnten Mischung die Mikrotabletten B, C und/oder D gemischt werden. Die Gesamtdosis von Naloxon-HCl in einer Kapsel kann zwischen ca. 1 mg und ca. 30 mg, bevorzugt ca. 1 mg und ca. 10 mg, betragen.

## Rezepturbeispiele für Granulate

## Beispiel 11

5 Naloxon Granulat Typ A (pH-unabhängige Freisetzung im oberen GI-Trakt)

Basisgranulat	
Naloxon-HCl	2,00-5,00 g
10 Lactose	65,00-68,00 g
microkristalline Cellulose	20,00 g
L-HPC	10,00 g

Filmüberzug	
15 Methylhydroxypropylcellulose	2,70 g
Macrogol 6000	0,27 g
Talkum	<u>3,03 g</u>
	106,00 g

## Beispiel 12

Naloxon Granulat Typ B (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 5,5)

25 Basisgranulat	
Naloxon-HCl	2,00-5,00 g
Lactose	65,00-68,00 g
microkristalline Cellulose	20,00 g
30 L-HPC	10,00 g

Filmüberzug	
Eudragit® L100-55	20,00 g
Triethylcitrat	2,00 g
35 Talkum	<u>3,00 g</u>
	125,00 g

## Beispiel 13

Naloxon Granulat Typ C (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 6,0)

45 Basisgranulat	
Naloxon-HCl	2,00-5,00 g
Lactose	65,00-68,00 g
microkristalline Cellulose	20,00 g
L-HPC	10,00 g

50 Filmüberzug	
Eudragit® L100	20,00 g
Triethylcitrat	2,00 g
Talkum	<u>3,00 g</u>
	125,00 g

55

## Beispiel 14

60 Naloxon Granulat Typ D (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 6,5)

Basisgranulat	
Naloxon-HCl	2,00-5,00 g
Lactose	65,00-68,00 g
65 microkristalline Cellulose	20,00 g
L-HPC	10,00 g

Filmüberzug



Eudragit® L100	10,00 g	
Eudragit® S 100	10,00 g	
Triethylcitrat	2,00 g	
Talkum	3,00 g	
	125,00 g	5

## Beispiel 15

Naloxon Granulat Typ E (Freisetzung in Darmabschnitten mit einem pH-Milieu von ca. 7,0) 10

Basisgranulat		
Naloxon-HCl	2,00–5,00 g	
Lactose	65,00–68,00 g	
microkristalline Cellulose	20,00 g	15
L-HPC	10,00 g	

Filmüberzug		
Eudragit® S100	20,00 g	
Triethylcitrat	2,00 g	20
Talkum	3,00 g	
	125,00 g	

Die Bestandteile des Basisgranulates gemäß den Beispielen 11 bis 15 werden gesiebt und in einem geeigneten Mischer mit Granulierflüssigkeit befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird anschließend in der Wirbelschicht getrocknet und gesiebt, so daß ein Granulat mit einer mittleren Korngröße von vorzugsweise 300 bis 600 µm erhalten wird. Die Granulate werden in einem geeigneten Gerät befilmt. Die Gesamtdosis des Wirkstoffs in einer Granulatformulierung kann zwischen ca. 1 mg und ca. 30 mg, bevorzugt ca. 1 mg und ca. 10 mg, betragen.

Grundsätzlich ist es möglich, verschiedene Granulate in gewünschten Verhältnissen miteinander zu mischen.

Die befilmten Granulate können wie folgt weiter verarbeitet werden:

- Abfüllung in Hartgelatine kapseln
- Verpressung zu Tabletten nach Zumischen geeigneter Tablettierhilfsstoffe (z. B. mikro kristalline Cellulose, Magnesiumstearat)
- Abfüllung in Sachtbeutel nach Zumischen weiterer Hilfsstoffe (z. B. Saccharose, Nadioctylsulfosuccinat, Xanthan Gum, Aromastoffe).

## Patentansprüche

1. Oral verabreichbare, pharmazeutische Zusammensetzung, die einen Opioidantagonisten, ausgewählt aus Naloxon, N-Methylnaloxon und N-Methylnaltrexon, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, als Wirkstoff enthält, mit Freisetzung des Wirkstoffs über den gesamten Magen-Darm-Trakt **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zusammensetzung wirkstoffhaltige Partikel enthält, die den Wirkstoff in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH des Magen-Darm-Traktes freisetzen.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mit einem in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH löslichen Überzug versehen sind.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug eine oder mehrere filmbildende Substanzen mit einer in Abhängigkeit vom Umgebungs-pH unterschiedlichen Löslichkeit, ausgewählt aus Eudragit® L100-55, Eudragit®

L100 und Eudragit® S100, enthält.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel als Pellets, Mikrotabletten oder Granulate mit einem mittleren Durchmesser von nicht größer als 2 mm ausgebildet sind.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung mindestens zwei Typen von Partikeln enthält, die den Wirkstoff jeweils bei einem unterschiedlichen Umgebungs-pH freisetzen.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen ersten Typ von Partikeln, die den Wirkstoff beim Umgebungs-pH des Magens freisetzen, und einen zweiten Typ von Partikeln, die den Wirkstoff beim Umgebungs-pH des unteren Darmtraktes freisetzen, enthält.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Typ von Partikeln den Wirkstoff bei Kontakt mit einem wäßrigen Medium pH-unabhängig freisetzt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Typ von Partikeln mit einem Methylhydroxypropylcellulose und gegebenenfalls Polyethylenglykol als Hilfsstoff enthaltenden Überzug versehen ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Partikel vom ersten Typ zu den Partikeln vom zweiten Typ 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Partikel vom ersten Typ zu den Partikeln vom zweiten Typ ca. 1 : 1 beträgt.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen ersten Typ von Partikeln, die den Wirkstoff bei Kontakt mit einem wäßrigen Medium pH-unabhängig, und einen zweiten oder mehrere Typen von Partikeln, die den Wirkstoff bei einem Umgebungs-pH von ca. 5,5 bis 7,0 freisetzen, enthält.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Verwendung bei der Therapie und/oder Prophylaxe von opioidinduzierter Obstipation.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Obstipation durch Morphin oder Substanzen vom Morphin-Typ verursacht wird.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung zusätzlich Morphin oder Substanzen vom Morphin-Typ enthält.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanzen vom Morphin-Typ ausgewählt sind aus Codein, Dihydrododein, Hydromorphon, Levomethadon, Oxycodon, Pethidin und Propoxyphen.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen als Tabletten-, Kapsel- oder Granulatformulierung, vorzugsweise als Einheitsdosisformulierung, enthaltend ca. 1 mg bis ca. 30 mg, bevorzugt ca. 1 mg bis ca. 10 mg Wirkstoff, vorliegt.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)